

**JP11322787**

Publication Title:

**PEPTIDE LIPID FINE FIBER AND ITS PRODUCTION**

Abstract:

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To efficiently obtain peptide lipid fine fibers useful for biocompatible materials, etc., in a high yield by dissolving a specific two-headed peptide lipid in the aqueous solution of an alkali metal hydroxide and subsequently leaving still the solution under specific conditions.

**SOLUTION:** The peptide lipid fine fibers having a length of several  $\mu\text{m}$  and a diameter of several ten nm are obtained by dissolving a two-headed peptide lipid of the formula [(m) is 1-3; (n) is 6-18] in the aqueous solution of an alkali metal hydroxide such as lithium hydroxide, sodium hydroxide or potassium hydroxide to produce the aqueous two-headed peptide lipid alkali metal salt solution (concentration is preferably 5-20 mmol/L) and subsequently leaving still the aqueous solution under the saturated vapor pressure of a 1-5 wt.% aqueous acid solution such as the aqueous solution of acetic acid, dichloroacetic acid, formic acid or carbonic acid. It is preferable that the valine units in the formula have the same stereoisomeric structure as that of L-isomer or D-isomer.

-----  
Data supplied from the esp@cenet database - <http://ep.espacenet.com>

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-322787

(43) 公開日 平成11年(1999)11月24日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	F I
C 0 7 K 5/062		C 0 7 K 5/062
C 0 7 C 233/47		C 0 7 C 233/47
C 0 7 K 1/14		C 0 7 K 1/14
5/083		5/083
D 0 1 F 4/00		D 0 1 F 4/00
		Z
		審査請求 有 請求項の数7 O L (全 6 頁)

(21) 出願番号	特願平11-66259	(71) 出願人	000001144 工業技術院長 東京都千代田区霞が関 1 丁目 3 番 1 号
(22) 出願日	平成11年(1999) 3 月12日	(72) 発明者	小木曾 真樹 茨城県つくば市東 1 丁目 1 番 工業技術院 物質工学工業技術研究所内
(31) 優先権主張番号	特願平10-62548	(72) 発明者	清水 敏美 茨城県つくば市東 1 丁目 1 番 工業技術院 物質工学工業技術研究所内
(32) 優先日	平10(1998) 3 月13日	(74) 指定代理人	工業技術院物質工学工業技術研究所長
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		

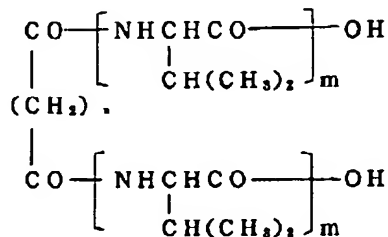
(54) 【発明の名称】 ペプチド脂質微細繊維及びその製造方法

(57) 【要約】

【課題】 天然リン脂質からは形成することができなかった長さが数 $\mu$ mで、直径が数10nmの新規なペプチド脂質微細繊維を提供する。

【解決手段】 一般式

【化1】

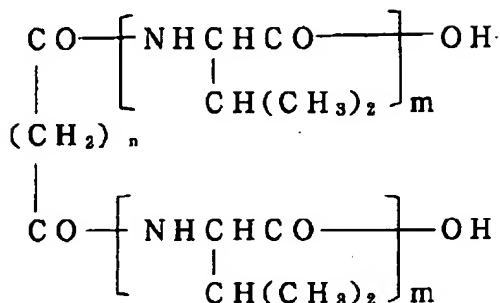


(mは1~3、nは6~18)で表わされる双頭型ペプチド脂質をアルカリ金属塩として含む水溶液を弱酸性飽和蒸気圧下で静置してペプチド脂質微細繊維を形成させる。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】 一般式

## 【化1】

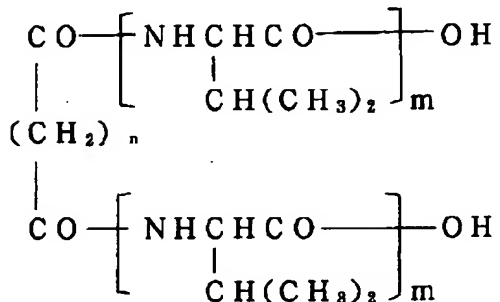


(式中のmは1～3、nは6～18の整数である)で表わされるバリン単位を有する双頭型ペプチド脂質からなるペプチド脂質微細繊維。

【請求項2】 一般式中のバリン単位がすべてL体又はD体である請求項1記載のペプチド脂質微細繊維。

## 【請求項3】 一般式

## 【化2】



(式中のmは1～3、nは6～18の整数である)で表わされる双頭型ペプチド脂質をアルカリ金属水酸化物の水溶液に溶解し、該双頭型ペプチド脂質のアルカリ金属塩の水溶液とし、これを1～5重量%濃度の酸水溶液の飽和蒸気圧下に静置することを特徴とするペプチド脂質微細繊維の製造方法。

【請求項4】 一般式中のバリン単位がすべてL体又はD体の同じ立体異性構造である請求項3記載のペプチド脂質微細繊維の製造方法。

【請求項5】 アルカリ金属水酸化物が水酸化リチウム、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムである請求項3記載のペプチド脂質微細繊維の製造方法。

【請求項6】 酸が酢酸、ジクロロ酢酸、ギ酸、炭酸又はこれらの混合物である請求項3記載のペプチド脂質微細繊維の製造方法。

【請求項7】 水溶液中の双頭型ペプチド脂質の濃度が5～20ミリモル/リットルの範囲内にある請求項3記載のペプチド脂質微細繊維の製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、新規なペプチド脂質の微細繊維、特に新規なオリゴ-L-バリン残基、又はオリゴ-D-バリン残基を2個分子の両端にもつ自己集積性の双頭型ペプチド脂質から形成される長さが数 $\mu\text{m}$ で、直径が数10nmのペプチド脂質微細繊維、及びこのものの製造方法に関するものである。

## 【0002】

【従来の技術】ペプチド脂質からなる微細繊維は、担体、吸着材のほか、例えば生体適合材料として医療、薬剤分野に、マイクロ電子部品材料として電子・情報・エレクトロニクス分野に、あるいは乳化剤、安定剤、分散剤、湿潤剤などとして食品工業、農林業、繊維工業などの分野において利用されている。

【0003】従来、リン脂質の分子集合体として、天然由来のリン脂質から得られる球状の分子集合体、いわゆるリボソームが知られている。このものは、一般に薄膜法、熱分散法、溶液注入法、コール酸法、逆層蒸発法などによって製造されている[例えば、「生体膜実験法(下)」(共立出版刊行)第185ページ参照]。

【0004】しかしながら、このような従来の方法は、熟練した技術を必要とし、しかも得られる分子集合体は、単一膜ベシクル又は球状の多重膜ベシクルであり、長繊維状集合体は得られない。他方、水中において、合成両親媒性化合物から、微細繊維を製造する方法も知られているが[例えば、「ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサエティ(J. Am. Chem. Soc.)」, 第119巻, 第9120～9124ページ(1997年)], これらの多くは、両親媒性化合物を含む加熱した濃厚水溶液から、自然に沈殿又は結晶化させる方法であるため、低収率になるのを免れない。

## 【0005】

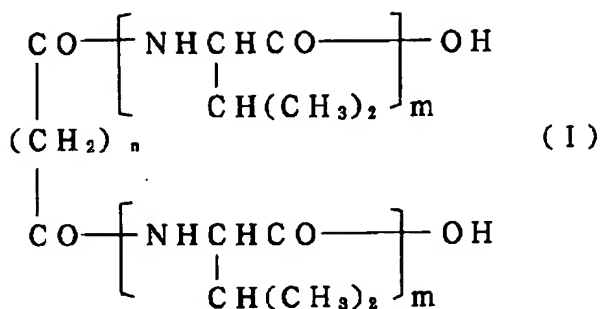
【発明が解決しようとする課題】本発明は、このような事情のもとで、これまで、天然リン脂質からは形成することができなかった長さが数 $\mu\text{m}$ で、直径が数10nmの新規なペプチド脂質微細繊維を提供することを目的としてなされたものである。

## 【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、ペプチド脂質からなる微細繊維について鋭意研究を重ねた結果、分子の両端に2個の光学活性なオリゴ-L-バリン残基又はオリゴ-D-バリン残基がアミド結合によって適当な長さの長鎖アルキレン基に連結した双頭型ペプチド脂質をアルカリ金属水酸化物の水溶液に溶かし、微弱酸性飽和蒸気圧下で徐々に結晶化又は集積化させると、微細繊維が形成されることを見出し、この知見に基づいて本発明を完成するに至った。

## 【0007】すなわち、本発明は、一般式

## 【化3】



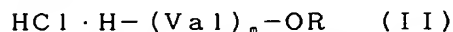
(式中のmは1～3、nは6～18の整数である)で表わされるバリン単位を有する双頭型ペプチド脂質からなるペプチド脂質微細繊維を提供するものである。

【0008】この微細繊維は、前記一般式(I)で表わされる双頭型ペプチド脂質をアルカリ金属塩の形で溶解した水溶液を、微弱酸性飽和蒸気圧下に静置し、一次的に結晶成長又は自己集積させることにより、製造することができる。

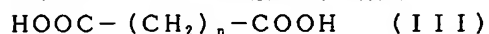
【0009】

【発明の実施の形態】本発明において用いられる前記一般式(I)で表わされる構造を有する双頭型ペプチド脂質は、光学活性なL-バリン残基又はD-バリン残基のオリゴマーと長鎖のジカルボン酸がアミド結合を介して連結したものであり、オリゴペプチド鎖のC端を両端にもつ。オリゴペプチド鎖を構成するバリン単位の光学活性はすべてD体であるかL体であることが必要である。異なる光学活性体のものが含まれると微細繊維が形成されず、粒状のアモルファス固体となる。mは1、2又は3の整数であり、このmが4以上であると化合物の溶解性が悪くなり、本発明の微細繊維の製造が困難となる。また、nは直鎖状アルキレン基の長さを与え、6～18の正の整数である。このアルキレン基の例としては、ヘキシレン基、ヘプチレン基、オクチレン基、ノニレン基、デシレン基、ウンデシレン基、ドデシレン基、テトラデシレン基、ヘキサデシレン基、オクタデシレン基などが挙げられる。nの値が6より小さいと、微細繊維は形成しにくいし、一方、18より大きいと水性媒体中に形成される沈殿がアモルファス球体となる。

【0010】この一般式(I)で表わされる双頭型ペプチド脂質は文献未載の新規な化合物であり、例えば次に示す方法により、容易に製造することができる。まず、一般式



(式中のRはアミノ酸のC端保護基、ValはL型又はD型バリン残基であり、mは前記と同じ意味をもつ)で表わされるN端遊離、C端保護のオリゴ-L-バリン又はオリゴ-D-バリン塩酸塩に、一般式



(式中のnは前記と同じ意味をもつ)で表わされるジカルボン酸を反応させたのち、ペプチドのC端の保護基を

脱離させることにより、目的とする一般式(I)の双頭型ペプチド脂質が得られる。

【0011】この反応において、原料の1つとして用いられる上記一般式(II)で表わされるN端遊離、C端保護のオリゴ-L-バリン又はオリゴ-D-バリン塩酸塩は、例えばトリペプチドの場合、まずアミノ基を保護したL-バリン又はD-バリンを、カルボキシル基を保護したそれぞれL-バリン又はD-バリンと反応させてジペプチドとし、次いでアミノ保護基を脱離させたのち、これに再びアミノ基を保護したL-バリン又はD-バリンを反応させてトリペプチドとし、さらにこのトリペプチドのN端保護基を脱離させることにより、製造することができる。上記一般式(II)におけるC末端保護基Rとしては、例えばメチル基、エチル基、ベンジル基、p-ニトロベンジル基、p-メトキシベンジル基、tert-ブチル基などが挙げられる。

【0012】この反応において用いられるアミノ基保護剤、カルボキシル基保護剤、カップリング剤及び反応方法としては、従来、通常のペプチド合成において慣用されている各試薬及び方法を用いることができる。製造中間体であるペプチド類は、いずれも反応混合物を酸又はアルカリ水溶液で洗い、再結晶、再沈殿を行うことにより、容易に単離、精製することができる。

【0013】一方、脱水縮合反応の反応体である前記一般式(III)で表わされるジカルボン酸としては、例えば、スベリン酸、アゼライン酸、セバシン酸、1,9-ノナンジカルボン酸、1,10-デカンジカルボン酸、1,11-ウンデカンジカルボン酸、1,12-ドデカンジカルボン酸、1,13-トリデカンジカルボン酸、1,14-テトラデカンジカルボン酸、1,16-ヘキサデカンジカルボン酸、1,18-オクタデカンジカルボン酸などを挙げるることができる。このようにして得られた一般式(I)の双頭型ペプチド脂質は通常室温で白色の固体である。

【0014】本発明の微細繊維は、前記の双頭型ペプチド脂質をアルカリ金属塩として含む水溶液から、結晶析出又は自己集積させることにより得られる。該ペプチド脂質のアルカリ金属塩の水溶液を調製するには、例えば双頭型ペプチド脂質1モルに対し、2モル量のアルカリ金属水酸化物を含有する水溶液に、双頭型ペプチド脂質

を5〜20ミリモル／リットル程度の濃度で溶解させればよい。この際、アルカリ金属水酸化物の濃度が高すぎるとアモルファス固体が析出しやすくなるし、濃度が低すぎると微細繊維が析出しにくくなる。アルカリ金属水酸化物としては、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムが好適である。二価のアルカリ土類金属塩では、アモルファス固体が析出し、微細繊維が得られない。

【0015】本発明方法においては、この双頭型ペプチド脂質をアルカリ金属塩として含む水溶液を、1〜5重量%濃度の酸水溶液飽和蒸気圧下に静置し、該ペプチド脂質を一次元的に結晶成長又は自己集積させることにより、目的の微細繊維が得られる。この際の温度には特に制限はなく、室温で行うことができる。この希酸水溶液としては、例えば酢酸、ジクロロ酢酸、ギ酸、炭酸、あるいはこれらの混合物などを含む水溶液が好適に用いられる。この希酸水溶液の濃度が高すぎるとアモルファス固体が析出し微細繊維が形成しないし、薄すぎると微細繊維が形成しない。例えば、1重量%の希酢酸を用いた場合、約1〜2週間で水溶液はゲル化し、透過型電子顕微鏡や走査型電子顕微鏡により、長さが数 $\mu$ mで直径が数10nmの微細繊維を観察することができる。このような微細繊維は天然のリン脂質からは得ることができない。

#### 【0016】

【発明の効果】本発明によれば、天然のリン脂質からは得ることができない、長さが数 $\mu$ mで、直径が数10nmの新規なペプチド脂質からなる微細繊維を、容易に高収率で製造することができる。本発明の微細繊維は、低分子物質の担体や吸着材のほか、例えば生体適合材料として医療、薬剤分野に、マイクロ電子部品材料として電子・情報・エレクトロニクス分野に、あるいは乳化剤、安定剤、分散剤、湿潤剤などとして食品工業、農林業、繊維工業などの分野において利用される。

#### 【0017】

【実施例】次に、実施例及び参考例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明は、これらの例によってなから限定されるものではない。なお、薄層クロマトグラフィーのRf値としては、クロロホルム／メタノール（5／1、容積比）混合溶媒を展開溶媒としたときの値をRf1、クロロホルム／メタノール／酢酸（95／5／1、容積比）混合溶媒を展開溶媒としたときの値をRf2とした。

#### 【0018】参考例1

t-ブチルオキシカルボニル-L-バリン10.9g（50.0ミリモル）、L-バリンベンジルエステル-p-トルエンスルホン酸塩19.0g（50.0ミリモル）とトリエチルアミン7.0ml（50.0ミリモル）をジクロロメタン150mlに溶解し、-5℃でかきまぜながら、水溶性カルボジイミドである1-エチル

-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩10.5g（55.0ミリモル）を含むジクロロメタン溶液100mlを加え、一昼夜かきまぜた。このジクロロメタン溶液を10重量%クエン酸水溶液、水、4重量%炭酸水素ナトリウム水溶液、水で各2回ずつ洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を完全に留去し、無色透明オイルのt-ブチルオキシカルボニル-L-バリン-L-バリンベンジルエステルを得た。このオイルを酢酸エチル100mlに溶解し、4N-塩化水素／酢酸エチル120mlを加え、4時間かきまぜた。減圧下で溶媒を完全に留去し、得られた白色沈殿にジエチルエーテルを加えよく洗浄し、白色固体のL-バリン-L-バリンベンジルエステル塩酸塩13.8g（収率80%）を得た。このものの物理的性質は次のとおりである。

薄層クロマトグラフィーのRf値：Rf1=0.58、Rf2=0.05

融点：182〜183℃

#### 【0019】参考例2

t-ブチルオキシカルボニル-L-バリン5.43g（25ミリモル）と参考例1で得たL-バリン-L-バリンベンジルエステル塩酸塩5.18g（25ミリモル）とトリエチルアミン3.5ml（25ミリモル）をジクロロメタン300mlに溶解し、-5℃でかきまぜながら、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩5.27g（27.5ミリモル）を含むジクロロメタン溶液50mlを加え、一昼夜かきまぜた。このジクロロメタン溶液を10重量%クエン酸水溶液、水、4重量%炭酸水素ナトリウム水溶液、水で各2回ずつ洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を完全に留去し、淡黄色オイルのt-ブチルオキシカルボニル-L-バリン-L-バリン-L-バリンベンジルエステルを得た。この化合物を酢酸エチル100mlに溶解し、4N-塩化水素／酢酸エチルを60ml加え、4時間かきまぜた。溶媒を減圧下で留去し無色オイルのL-バリン-L-バリン-L-バリンベンジルエステル塩酸塩9.28g（収率84%）を得た。このものの物理的性質は次のとおりである。

薄層クロマトグラフィーのRf値：Rf1=0.25、Rf2=0.05

#### 【0020】参考例3

1,10-デカンジカルボン酸0.46g（2ミリモル）と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール0.674g（4.4ミリモル）をN,N-ジメチルホルムアミド10mlに溶解し、-5℃でかきまぜながら、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩0.90g（4.4ミリモル）を含むジクロロメタン溶液10mlを加えた。1時間後、参考例1で得たL-バリン-L-バリンベンジルエステル塩酸塩1.5

1 g (4.4ミリモル)を含むジクロロメタン溶液10 ml、引き続きトリエチルアミン0.62 ml (4.4ミリモル)を加え、徐々に室温に戻しながら一昼夜かきまぜた。減圧下、溶媒を完全に留去し、得られた白色沈殿をろ紙上で10重量%クエン酸水溶液50 ml、水20 ml、4重量%炭酸水素ナトリウム水溶液50 ml、水20 mlの順に洗浄した。白色固体としてN, N'-ビス(L-バリル-L-バリンベンジルエステル)デカン-1, 10-ジカルボキサミド0.98 g (収率61%)を得た。この化合物0.5 g (0.62ミリモル)

元素分析値 ( $C_{32}H_{58}O_8N_4 \cdot 0.5H_2O$ )

	C	H	N
計算値(%)	60.44	9.35	8.81
実測値(%)	60.24	9.27	8.97

また、この化合物の $^1H$ -NMRスペクトル(ジメチルスルホキシド- $d_6$ 中)チャートを図1に示す。

#### 【0021】実施例1

参考例3で得たN, N'-ビス(L-バリル-L-バリン)デカン-1, 10-ジカルボキサミド62.7 mg (0.1ミリモル)をサンプル瓶にとり、これに水酸化ナトリウム8.0 mg (0.20ミリモル)を含む蒸留水10 mlを加え、超音波照射(バス型)を施すことにより双頭型ペプチド脂質を溶解させた。この水溶液を1重量%希酢酸の蒸気圧雰囲気下に室温にて静置すると、2週間で溶液がゲル化した。また、水溶液を5重量%希酢酸の蒸気圧雰囲気下に静置した場合、5日でゲル化した。ゲルを透過型電子顕微鏡観察することにより、長さが数 $\mu m$ で直径が数10 nmの微細繊維の形成を確認した。図2に双頭型ペプチド脂質の微細繊維の透過型電子顕微鏡写真の模写図を示す。

#### 【0022】実施例2

参考例3の1, 10-デカンジカルボン酸の代わりに1, 8-オクタンジカルボン酸とL-バリル-L-バリンベンジルエステル塩酸塩を結合させたN, N'-ビス(L-バリル-L-バリン)オクタン-1, 8-ジカルボキサミド59.9 mg (0.1ミリモル)をサンプル瓶にとり、これに水酸化ナトリウム8.0 mg (0.2ミリモル)を含む蒸留水10 mlを加え、超音波照射(バス型)を施すことにより双頭型ペプチド脂質を溶解させた。この水溶液を2重量%希酢酸の蒸気圧雰囲気下に室温にて静置すると、3週間で溶液がゲル化した。また、水溶液を5重量%希酢酸の蒸気圧雰囲気下に静置した場合、1週間でゲル化した。ゲルを透過型電子顕微鏡観察することにより、長さが数 $\mu m$ で直径が数10 nmの微細繊維の生成を確認した。

#### 【0023】実施例3

参考例3の1, 10-デカンジカルボン酸の代わりに1, 6-ヘキサジカルボン酸とL-バリル-L-バリンベンジルエステル塩酸塩を結合させたN, N'-ビス(L-バリル-L-バリン)ヘキサン-1, 6-ジカル

ボキサミド100 mlに溶解し、触媒として10重量%パラジウム/炭素を0.25 g加え、接触水素還元を行った。6時間後、触媒をセライトを用いてろ別したのち、溶媒を減圧下で留去し無色オイルを得た。得られたオイルを水-エタノール混合溶媒を用いて結晶化させ、白色固体のN, N'-ビス(L-バリル-L-バリン)デカン-1, 10-ジカルボキサミド0.39 g (収率100%)を得た。このものの物理的性状及び元素分析値を次に示す。

融点: 132-136℃

ボキサミド57.1 mg (0.1ミリモル)をサンプル瓶にとり、これに水酸化ナトリウム8.0 mg (0.2ミリモル)を含む蒸留水10 mlを加え、超音波照射(バス型)を施すことにより双頭型ペプチド脂質を溶解させた。この水溶液を1重量%希酢酸の蒸気圧雰囲気下に室温にて静置すると、3週間で溶液がゲル化した。ゲルを透過型電子顕微鏡観察することにより、長さが数 $\mu m$ で直径が数10 nmの微細繊維の生成を確認した。

#### 【0024】実施例4

参考例3の1, 10-デカンジカルボン酸の代わりに1, 18-オクタデカンジカルボン酸とL-バリル-L-バリンベンジルエステル塩酸塩を結合させたN, N'-ビス(L-バリル-L-バリン)オクタデカン-1, 18-ジカルボキサミド73.9 mg (0.1ミリモル)をサンプル瓶にとり、これに水酸化ナトリウム8.0 mg (0.2ミリモル)を含む蒸留水10 mlを加え、超音波照射(バス型)を施すことにより双頭型ペプチド脂質を溶解させた。この水溶液を1重量%希酢酸の蒸気圧雰囲気下に室温にて静置すると、3週間で溶液がゲル化した。ゲルを透過型電子顕微鏡観察することにより、長さが数 $\mu m$ で直径が数10 nmの微細繊維の生成を確認した。

#### 【0025】実施例5

参考例3のL-バリル-L-バリンベンジルエステル塩酸塩の代わりに、L-バリル-L-バリル-L-バリンベンジルエステル塩酸塩を1, 10-デカンジカルボン酸と結合させたN, N'-ビス(L-バリル-L-バリル-L-バリン)デカン-1, 10-ジカルボキサミド82.5 mg (0.1ミリモル)をサンプル瓶にとり、これに水酸化ナトリウム8.0 mg (0.2ミリモル)を含む蒸留水10 mlを加え、超音波照射(バス型)を施すことにより双頭型ペプチド脂質を溶解させた。この水溶液を1重量%希酢酸の蒸気圧雰囲気下に室温にて静置すると、1週間で溶液がゲル化した。このゲルを透過型電子顕微鏡観察することにより、長さが数 $\mu m$ で直径が数10 nmの微細繊維の生成を確認した。

## 【0026】実施例6

参考例3のL-バリル-L-バリンベンジルエステル塩酸塩の代わりに、D-バリル-D-バリンベンジルエステル塩酸塩と、1,10-デカンジカルボン酸を結合させたN,N'-ビス(D-バリル-D-バリン)デカン-1,10-ジカルボキサミド62.7mg(0.1ミリモル)をサンプル瓶にとり、これに水酸化ナトリウム8.0mg(0.2ミリモル)を含む蒸留水10mlを加え、超音波照射(バス型)を施すことにより双頭型ペプチド脂質を溶解させた。この水溶液を2重量%希酢酸

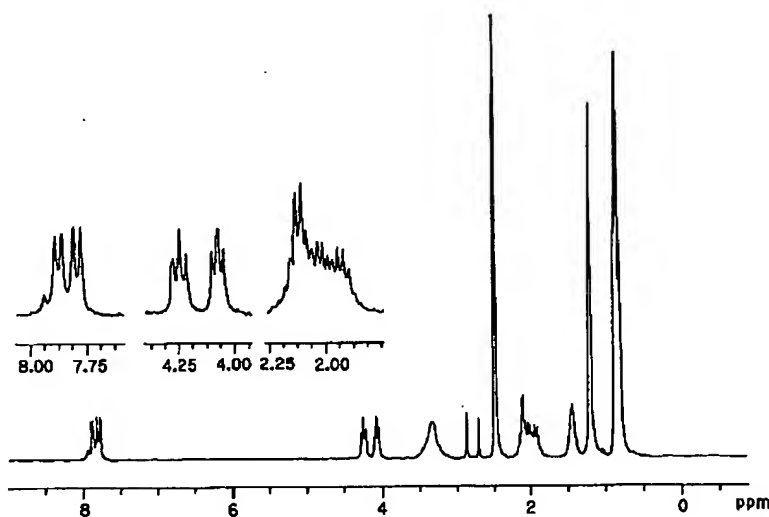
の蒸気圧雰囲気下に室温にて静置すると、3週間で溶液がゲル化した。また、水溶液を5重量%希酢酸の蒸気圧雰囲気下に静置した場合、1週間でゲル化した。ゲルを透過型電子顕微鏡観察することにより長さが数 $\mu\text{m}$ で直径が数10nmの微細繊維の生成を確認した。

【図面の簡単な説明】

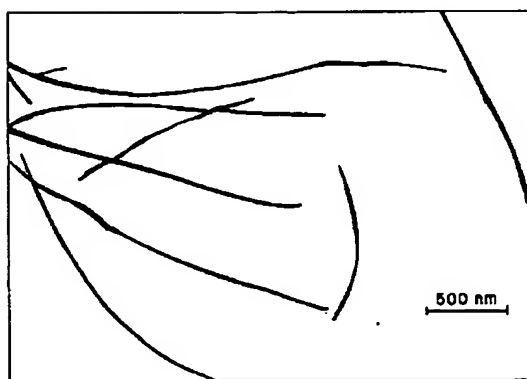
【図1】 参考例3の $^1\text{H-NMR}$ スペクトル。

【図2】 実施例1で得られた微細繊維の透過型電子顕微鏡写真の模写図。

【図1】



【図2】



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☐ FADED TEXT OR DRAWING

☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**